



TITLE:

ステロイド併用抗癌剤動脈内注入後の腫瘍微細血管の変化について

AUTHOR(S):

丸橋, 和弘

CITATION:

丸橋, 和弘. ステロイド併用抗癌剤動脈内注入後の腫瘍微細血管の変化について. 日本外科宝函 1984, 53(1): 193-212

ISSUE DATE:

1984-01-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208743>

RIGHT:

ステロイド併用抗癌剤動脈内注入後の 腫瘍微細血管の変化について

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導 日笠頼則教授）

丸 橋 和 弘

〔原稿受付：昭和58年10月17日〕

Changes of the Tumor Vessels Following Intra-arterial Infusion Therapy Using a Combination of Anti- cancer Agents and Dexamethasone

KAZUHIRO MARUHASHI

The 2nd Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

One shot intra-arterial infusion of anti-cancer agents for the treatment of non resectable tumor has been found to be effective, but the effect gradually render with every infusion. Reasons of this problem are thought that drug is prevented to reach to tumor tissues, and or tumor cells obtain the resistance to anti-cancer agents.

In this study, vascular changes following intra-arterial infusion of anti-cancer agents and additional use of Dexamethasone was examined. VX-2 tumor was used. Cell suspended Hank's solution which contained 10^6 tumor cells was injected into ears of rabbits subcutaneously.

Ten days after, intra-arterial infusion chemotherapies were done one to three times with intervals of five days. The animals were separated into four groups, (1) treated with Mitomycin C 0.3 mg/kg (2) Mitomycin C 0.3 mg/kg + Dexamethasone 3 mg/kg (3) Adriamycin 1 mg/kg (4) Adriamycin 1 mg/kg + Dexamethasone 3 mg/kg

Studies on growth curve, scanning electron microscope observation of vascular corrosion casts using Mercor plastic, and microangiogram were carries out.

Priventive effect on tumor growth was more evident in Mitomycin + Dexamethasone group. Two out of six rabbits the tumor size remained almost same as that of the initiating size, although tumors enlarged gradually in other groups.

By Mitomycin C infusion, tumor vascular structures presented pictures of compressed, blind end, lack of continuity and extravasation, while additional Dexamethasone seemed to have an

Key words: VX-2 tumor, Microarchitecture of tumor vessels, Microangiogram, Scanning electron microscope (SEM), Steroid hormone.

索引語：VX-2 腫瘍，腫瘍微細血管構築，微小血管造影，走査電顕，ステロイドホルモン

Present address: The 2nd Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan.

effect to preserve vascular architecture and distribution, excluding extension and meander.

By Adriamycin infusion, vessels presented also lack of continuity, taper narrowing and extension, while additional Dexamethasone preserved continuity.

In conclusion, additional use of Dexamethasone to the intraarterial Mitomycin C and Adriamycin infusion was found to have a marked effect on the treatment of implanted VX-2 tumor of rabbits, through the preventive effect of vascular changes caused by anti-cancer agents.

結 言

癌化学療法の中で、再発癌、あるいは切除不能癌に対する動脈内注入療法は、経静脈的全身投与に比べ、高濃度の抗癌剤を腫瘍組織に到達せしめ、また他臓器への副作用も軽減させ得る最良の方法であり、その効果も広く認められている。教室の経験では、one-shot 注入療法は164例中63.4%に有効であった⁵¹⁾。また他の報告でも効果ありとするものが多い^{7,19,52,56)}。しかしながら、one-shot 注入療法もその効果は3回までであり回を重ねる毎に急激に低下する。その理由として、(1) 腫瘍血管の変化、あるいは壊死組織の線維化による薬剤の到達の障害、換言すれば、高濃度の抗癌剤による腫瘍血管の内膜の損傷、血管及びこれに続く内腔の閉塞、あるいは先行する抗癌剤により生じた腫瘍細胞の壊死組織が線維化し、その中に残存する腫瘍組織への抗癌剤の到達の障害。(2) 腫瘍細胞が抗癌剤に対する抵抗性を獲得すること。以上1点が想定される。金沢の報告によると、家兎小腸々間膜動脈内に Mitomycin C (以下 MMC) を注入した後の microangiogram では注入時に比べて血管像の粗鬆化がみられ、それはステロイドを併用することによって軽減されると述べている²²⁾。これによると前者の妥当性は認められる。そこで今回、動脈内に注入した抗癌剤の腫瘍組織への到達性の向上を目的として、抗癌剤の腫瘍血管に及ぼす影響及び、ステロイド併用によるその影響の変化について、合成樹脂注入微細血管鑄型の走査電子顕微鏡 (以下 SEM) による立体的観察、microangiogram、及び組織学的所見について検討した。

実験材料及び実験方法

試獣は3kg前後の家兎を、腫瘍は Shope ウイルス乳頭腫から発生した VX-2 腫瘍^{12,23,37,38)} を本学微生物学教室から提供を受け、家兎大腿筋肉内に継代移植したものをを用いた。VX-2 腫瘍は容易に家兎に移植でき、移植腫瘍は画一的に発育増殖し、リンパ節転移、

肝転移、腹膜播種をおこし、人癌とよく似た転移形態をとることが観察された。また血管像も腫瘍中心部に blank space を認め、消化管移植後10日前後のそれは人癌 (Borrmann II~III 型) によく類似している²⁴⁾。

細胞浮遊液作成方法：大腿筋肉内に移植させた腫瘍を移植後4~5週間に Nembutal® 麻酔下に摘出した。腫瘍組織を Hank's 液中で鋭剪刀で細切したあと4枚ガーゼで濾過し 800 RPM で遠沈した。沈渣を再び Hank's 液で20%細胞浮遊液となるようにした。この浮遊液は 10^7 /ml の VX-2 腫瘍細胞を含有している²⁴⁾。

腫瘍の移植部位及び方法：腫瘍の増殖状態の観察及び計測が容易なように、また合成樹脂が充分血管床に満たされるように耳介を用いた。細胞浮遊液0.1~0.2 ml (10^6 /ml) を耳介皮下に注入移植すると局所の炎症が消褪したあと10日後には $10 \times 10 \times 5$ mm の半球状、あるいは球状の腫瘍にまで増大し、以後耳介リンパ節に転要を認めるようになった。

抗癌剤の注入方法及び腫瘍の観察：両側耳介皮下に移植した腫瘍が約 10 mm の径に達した後、一侧の後耳介動脈を露出し、27ゲージの注射針で1~3回の one-shot 動注療法を5~10日間隔で施行した。家兎は1群6羽で以下の4群に分類した。(1) MMC 0.3mg/kg, (2) MMC 0.3 mg/kg + Dexamethasone (以下 Dexa) 3 mg/kg, (3) Adriamycin (以下 ADM) 1 mg/kg, (4) ADM 1 mg/kg + Daxa 3 mg/kg. それぞれの腫瘍の増殖状態を経時的に記録した血管鑄型及び組織学的

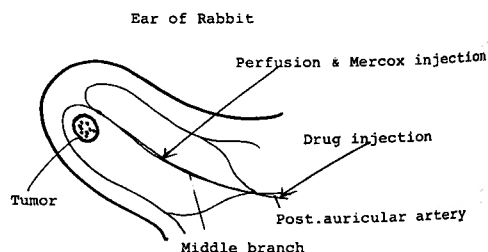


図1 兎耳介における腫瘍の移植部位及び、抗癌剤動注と灌流、樹脂注入部位

検索の試料とした。腫瘍体積は $4/3\pi \times A/2 \times B/2 \times C/2$, (A, B, C はそれぞれ長径, 短径, 厚さ) によって算出した (図1)。

微細血管の観察：後耳介動脈の中間枝 (抗癌剤注入部位より末梢側) に23ゲージのポリエチレンチューブを刺入し、ヘパリン加生食液 ($10 \mu\text{g/ml}$, 40°C) で充分灌流した。灌流圧は血管の損傷を少なくするために $80\sim 100 \text{ cm H}_2\text{O}$ で施行したが、これで充分血液を除去できることが組織学的に証明された。組織が白色化してから Mercor 樹脂 (大日本インキ製造の毛細血管鑄型用樹脂) の造入を施行した。注入速度 5 ml/分 で extravasation がなく、充分末梢まで充満することを確認した。樹脂の硬化を待って、20% KOH 液中で3日間組織を腐蝕させた。弱い水流で水洗し、乾燥の後金蒸着し、SEM (日立 S130) で観察した。また血管像の全体を把握するためにはゼラチン加バリウム溶液を注入 (注入圧 $100 \text{ cm H}_2\text{O}$) し、10%ホルマリンにて固定した。耳介の長軸にそって厚さ 0.5 mm の切片を作成し、超軟X線による microangiogram ($20\sim 25 \text{ KVP}$, 10 mA , 90 sec , 65 cm) を施行した。

成 績

家兎に移植した VX-2 腫瘍は片対数グラフでほぼ直線的に増殖し、10日目頃から所属リンパ節を触知す

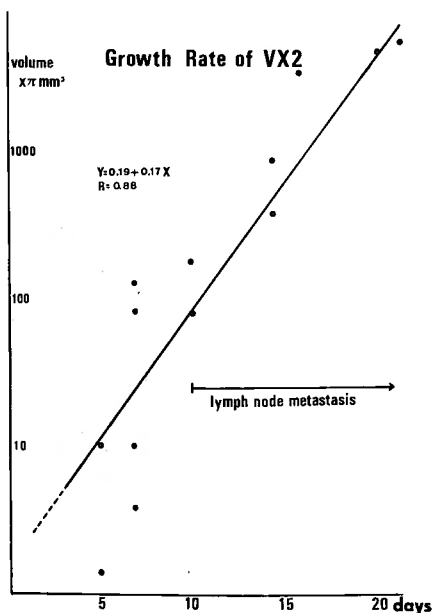


図2 兎における VX-2 腫瘍の増殖曲線

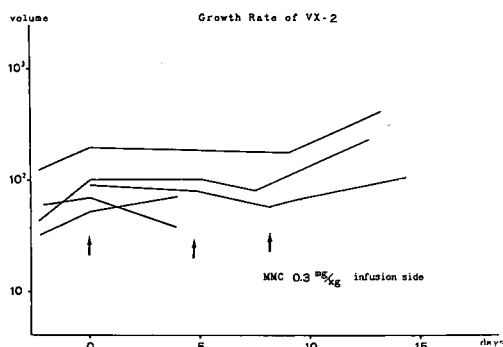


図3a MMC 動注側の腫瘍増殖曲線 (↑: 動注)

1, 2回の動注では MMC に反応し腫瘍は縮小するが、3回目には反応せず増大する。

るようになった (図2)。

腫瘍の増殖：動脈内抗癌剤注入療法後の腫瘍の増殖は、MMC 単独投与群の動注側 (図3a) をみると、1回目の動注後腫瘍は縮小するが以後は増大傾向にある。しかし動注反対側 (図3b) は最初から縮小することもなく増大しその率も大きい。MMC+Dexa 併用群の動注側 (図4a) は、6羽中2羽には第3回目の注入後も腫瘍の縮小傾向が認められ、更に2羽はほぼ注入開始時の大きさに止まっていた。しかしながら、動注反対側 (図4b) は MMC 単独注入時と同様増大を続けた。ADM 単独注入群 (図5) 及び ADM+Dexa 併用群 (図6) は共にほぼ同様の曲線を描いた。つまりステロイド併用の如何にかかわらず動注時によく反応して腫瘍は縮小した。また反対側は動注側に比べて反応は悪いが、増大率が著明に減少し、少し遅れて縮小するものもあった。

微細血管像：合成樹脂注入鑄型の SEM 像を検討

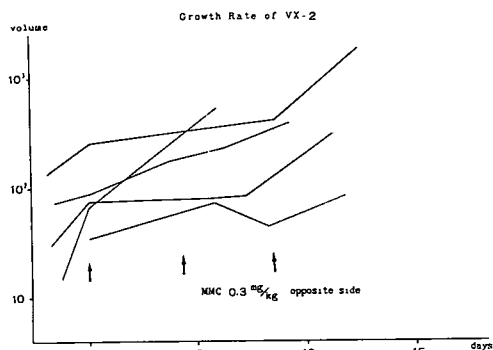


図3b MMC 動注反対側の腫瘍増殖曲線

1回目の動注から腫瘍は縮小することなく増大する。

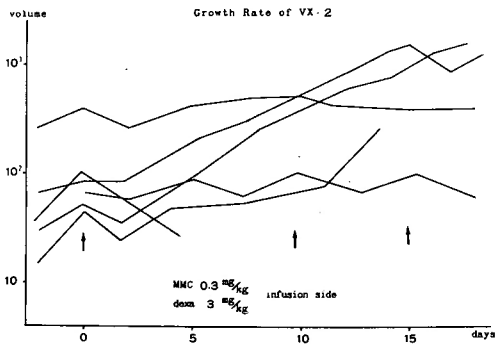


図 4a MMC, DEXA 併用動注側の腫瘍増殖曲線
1 回目の動注で腫瘍の縮小率は MMC 単独のそれに比べて大きい。また 2 羽には 3 回目の動注後にも縮小傾向が認められ、更に 2 羽は注入開始時の大きさに留まっている。

すると、無処置対照群の非腫瘍部の血管像(図 7a, 7b)は血管は密で表面は平滑であり連続性が保たれ 5~10 μ の細い血管までよく描出されている。しかし腫瘍部(図 8a, 8b)では非腫瘍部に比べて血管密度は粗で 80~100 μ の血管からすでに表面凹凸不整、屈曲、蛇行、途絶が著明で 10 μ 以下の血管もみられるが連続性に乏しい。MMC 単独動注の場合、腫瘍部(図 9a, 9b, 9c)では全体に盲端に終る血管像が多く連続性に乏しい。また表面の平滑さは失われ、血管末端が圧挫されたような像もみられた。一部 extravasation と思われる変化も認められ、微細血管の破壊をうかがわせた。また非腫瘍部(図 10a, 10b)にも extravasation と思われる樹脂のたまりがみられた。しかし表面の平滑さがやや失われているものの、むしろ無処置対照群の非腫瘍部のそれに近い走行を示し、明らかに腫瘍部

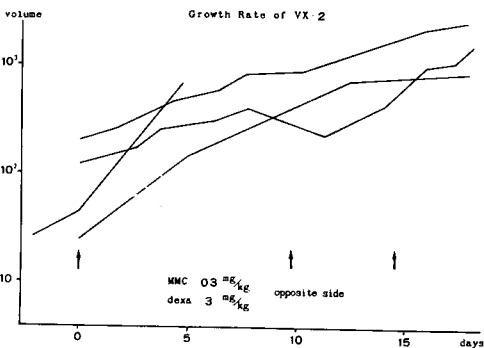


図 4b MMC, DEXA 併用動注反対側の腫瘍増殖曲線
MMC 単独動注群と同じように 1 回目の動注時から増大傾向にある。

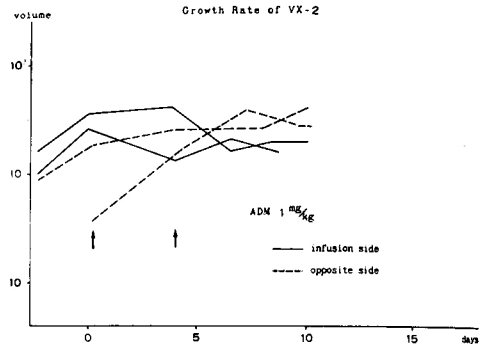


図 5 ADM 動注、両側の腫瘍増殖曲線
動注側は縮小するが、反対側はゆるやかに増大する

の血管に MMC による強い変化がみられた。MMC+DEXA 併用動注の腫瘍部(図 11a, 11b)は MMC 単独動注に比べると、extravasation、血管の破壊像もなく表面平滑で管状構造が認められた。また 5~10 μ の血管もよく保持され連続性が認められた。しかし血管径の大小不同、拡張、蛇行が最も著明であった。血管の分布、走行を全体像としてとらえるために腫瘍部の microangiogram を施行したが、MMC 単独動注(図 13)の場合、無処置対照(図 12)に比べて明らかに腫瘍中心部が hypovascular であるのに対して、DEXA 併用動注(図 14)では腫瘍中心部の血管は密であり、対照に比べて hypervascular な状態であった。次に ADM 動注の場合の SEM 像を観察してみると、ADM 単独動注と DEXA 併用動注の差は MMC の場合のそれほど著明ではなかった。しかし ADM 単独(図 15a, 15b)では、微細血管の途絶およびその先端の膨隆、または先細りが特徴的で連続性に乏しいが、DEXA 併用(図 16a, 16b)では同様の所見がみられるものの連続性は改善されていた。

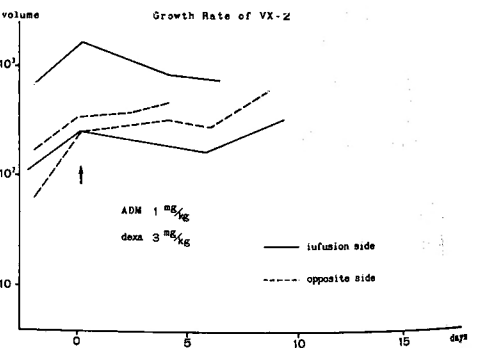


図 6 AD, DEXA 併用動注、両側の腫瘍増殖曲線
ADM 単独とほぼ同じような曲線を描く

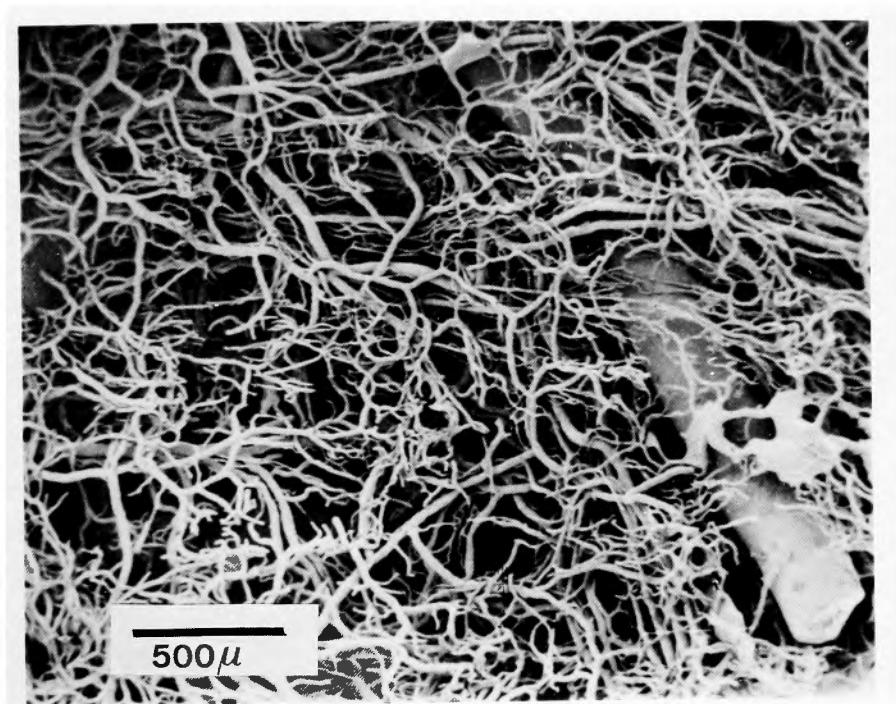


図7a 対照群, 非腫瘍部

血管は密で, 表面は平滑であり, 連続性が保たれ 5~10 μ の細い血管までよく描出されている.

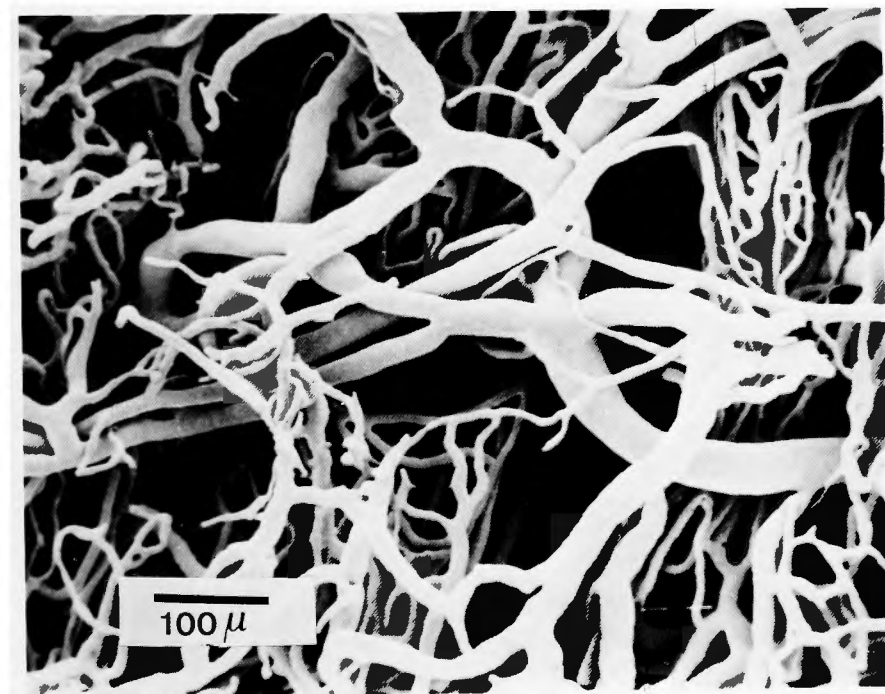


図7b 対照群, 非腫瘍部

7aの拡大, 表面の平滑さ, 連続性がよく描出されている.

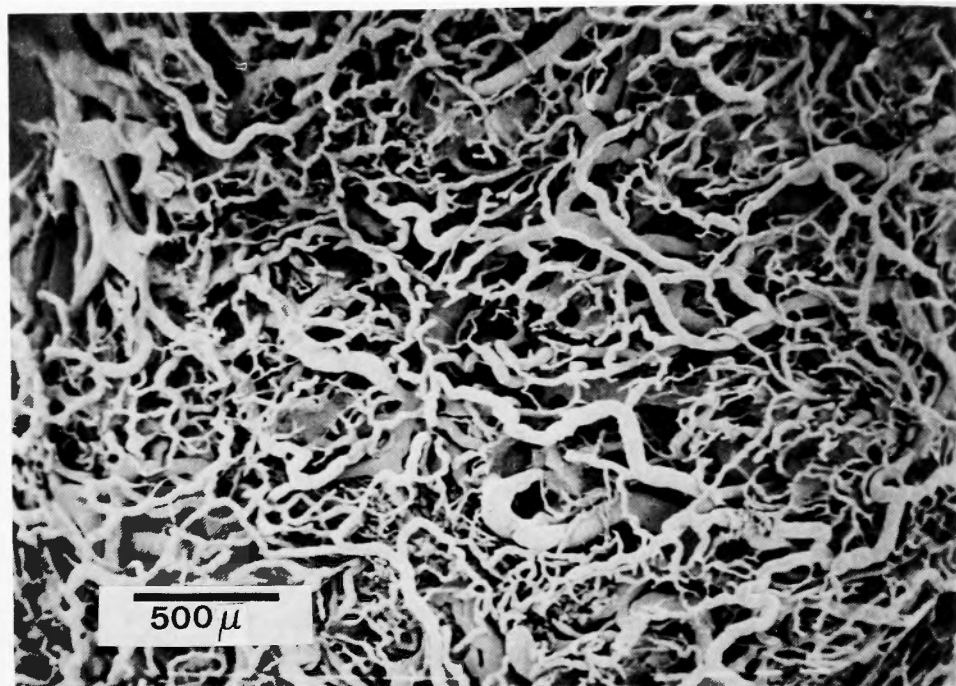


図8a 対照群, 腫瘍部
非腫瘍部に比べ血管密度は粗で, 拡張像が目立つ. 80~100 μ の血管からすでに表面凹凸不整, 屈曲, 蛇行, 途絶が著明で 10 μ 以下の血管もみられるが, 連続性に乏しい.

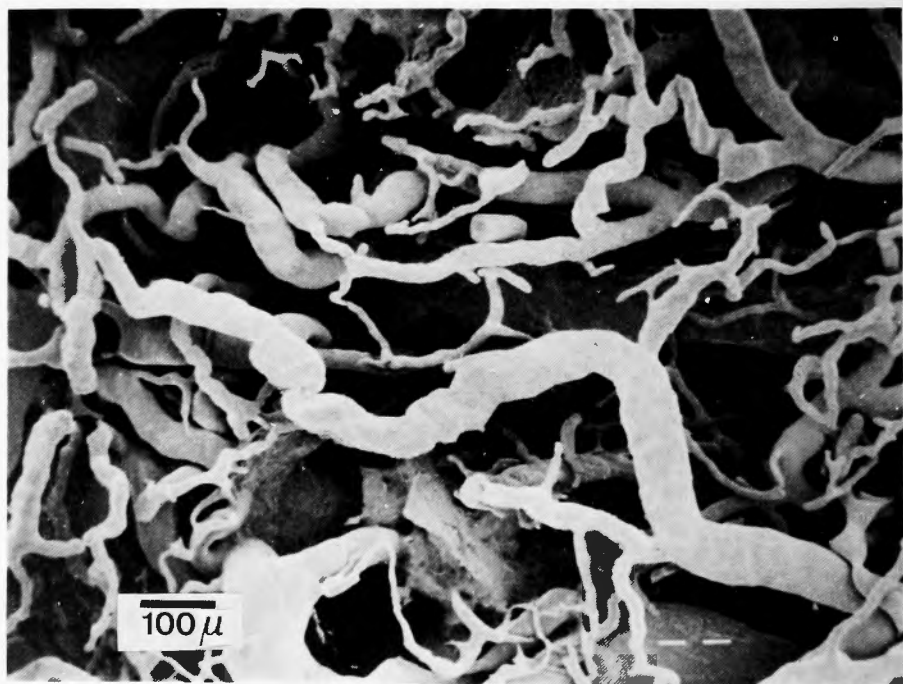


図8b 対照群, 腫瘍部
8a の拡大, 非腫瘍部(7b)と比べると, 血管の不整の程度がよくわかる.

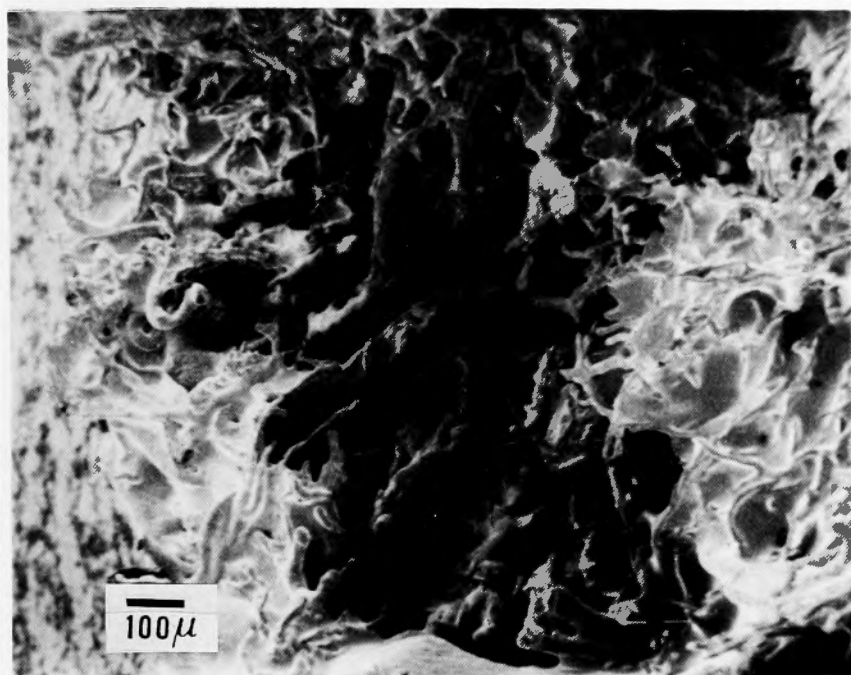


図 9a MMC 動注側，腫瘍部

全体に盲端に終る血管が多く連続性に乏しい，extravasation と思われる変化も認められる。

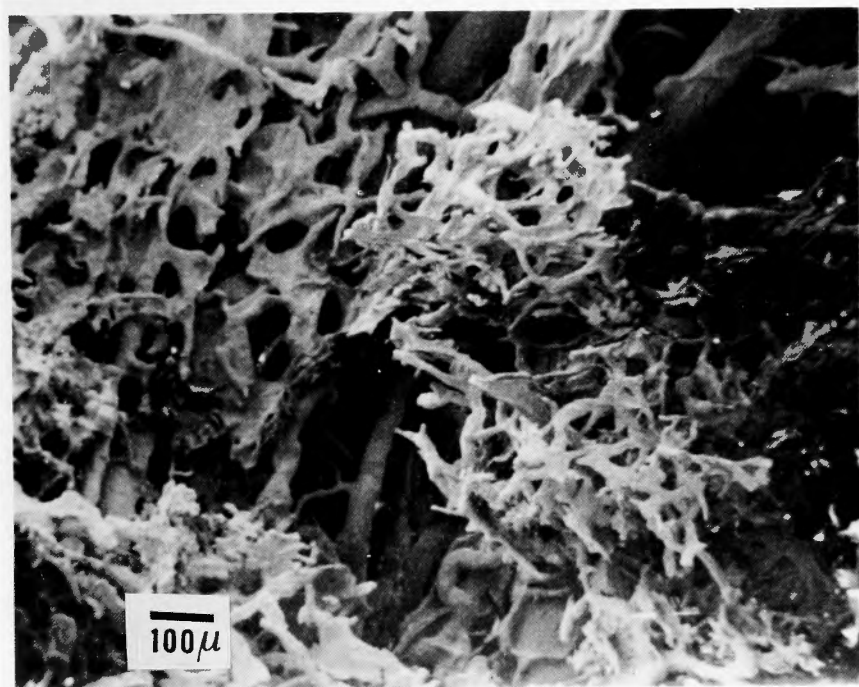


図 9b MMC 動注側，腫瘍部

血管末端が圧挫されたような像がみられる，

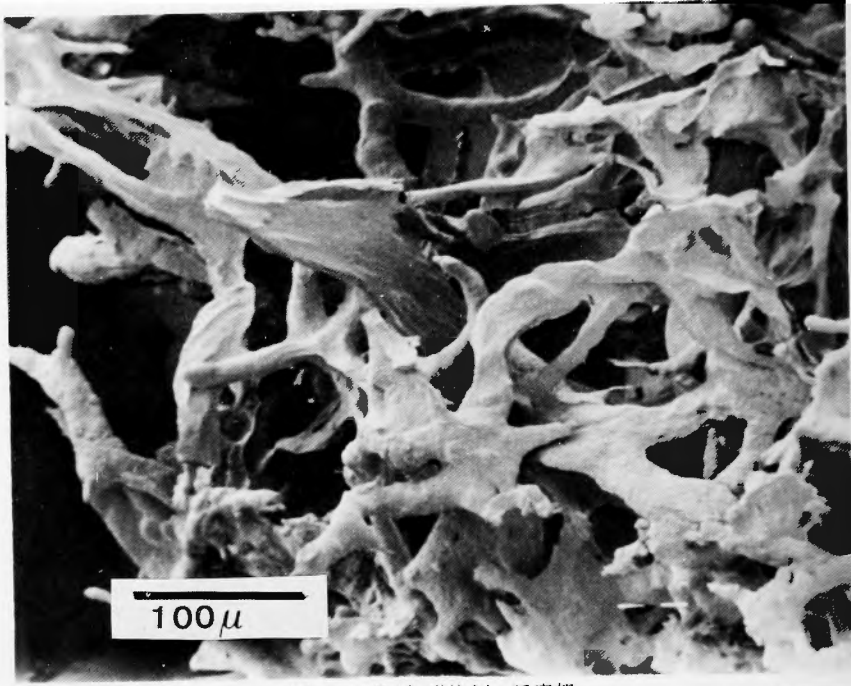


図9c MMC 動注側, 腫瘍部
9b の拡大, 血管の管状構造が認められない.

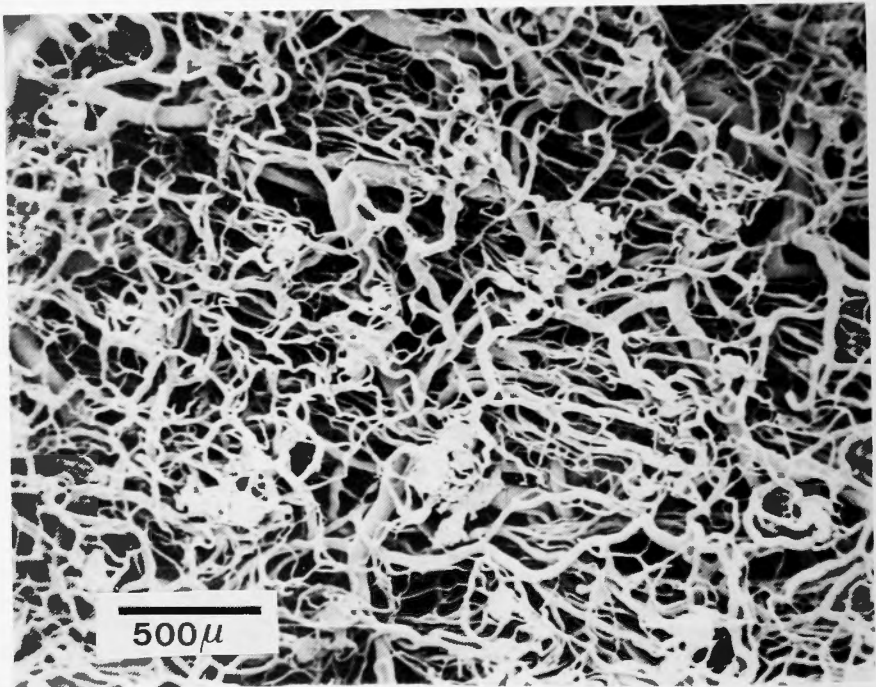


図10a MMC 動注側, 非腫瘍部
extravasation と思われる樹脂のたまりがみられる血管径の大小不同. 蛇行が少しみられるが, 対照群の非腫瘍部に近い走行を示す.

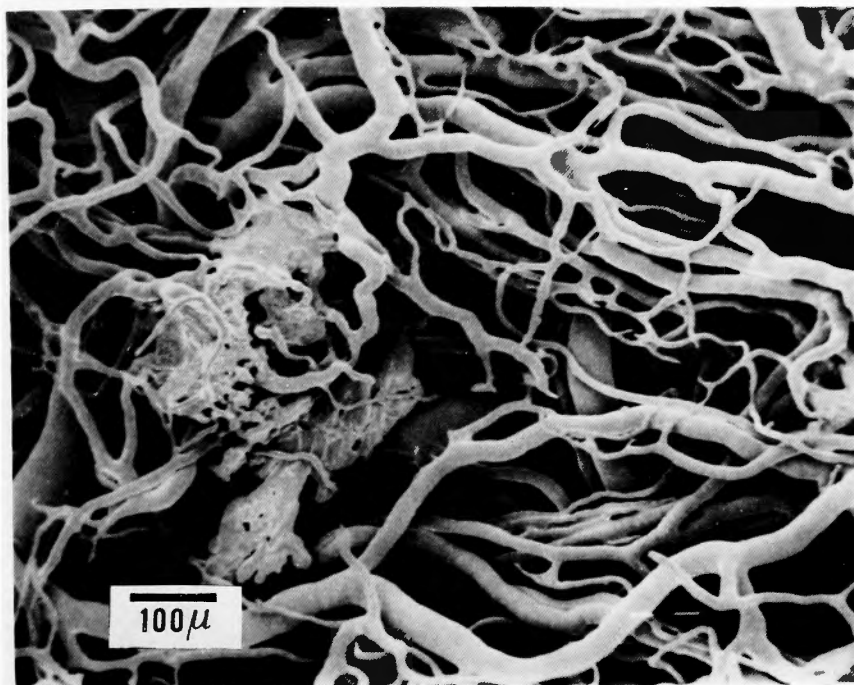


図10b MMC動注側, 非腫瘍部
10a の拡大, extravasation を除いて対照群の非腫瘍部の血管に近い。

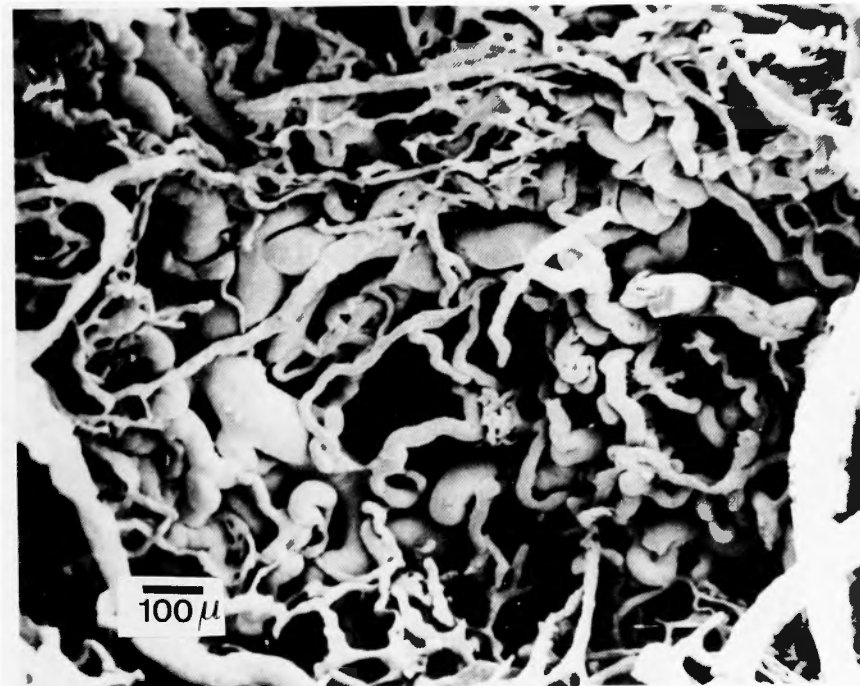


図11a MMC, Dexa 併動側, 腫瘍部
血管の破壊像がなく, 表面平滑で管状構造が保まれている。しかし, 血管径の大小不同, 拡張, 蛇行が著明である。

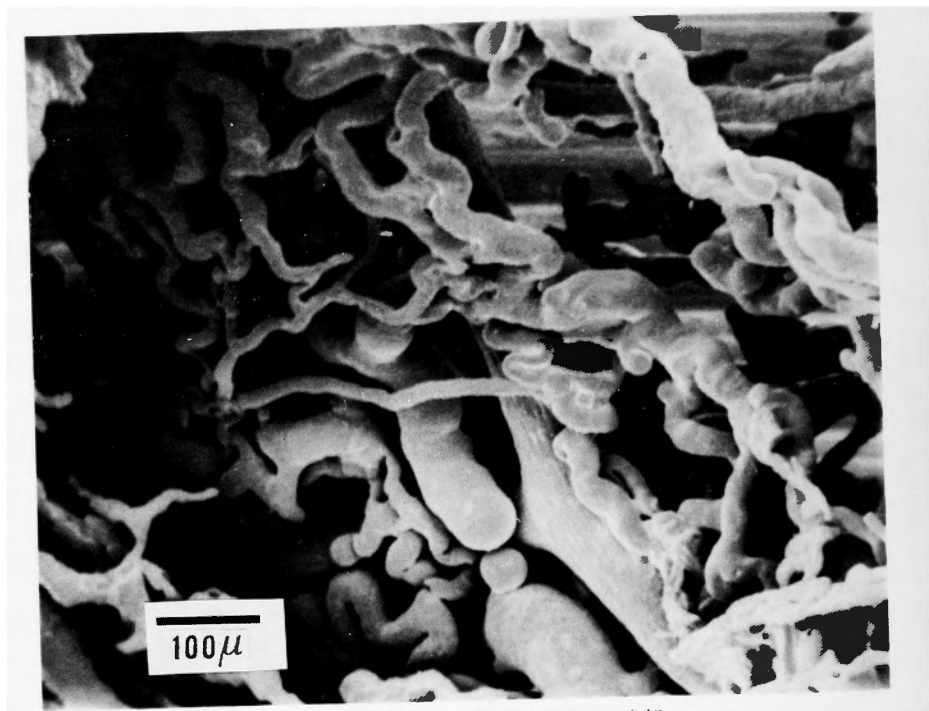


図11b MMC, Dexa 併用動注側, 腫瘍部
11a の拡大, 5~10 μ の血管もよく保持され, 連続性が認められた.

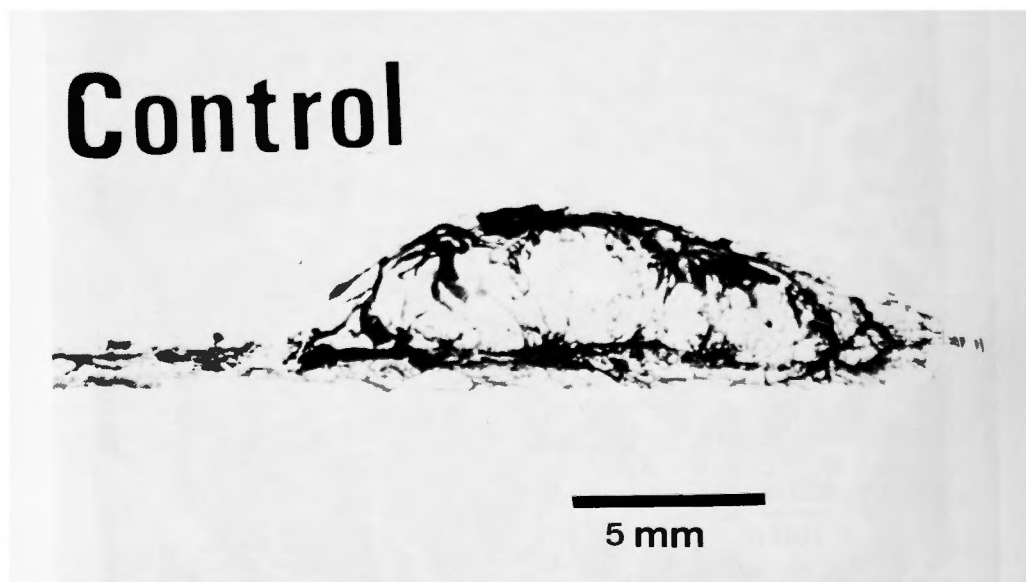


図12 Microangiogram
腫瘍中心部に血管像が乏しく, 周辺部の血管の拡張がみられる.

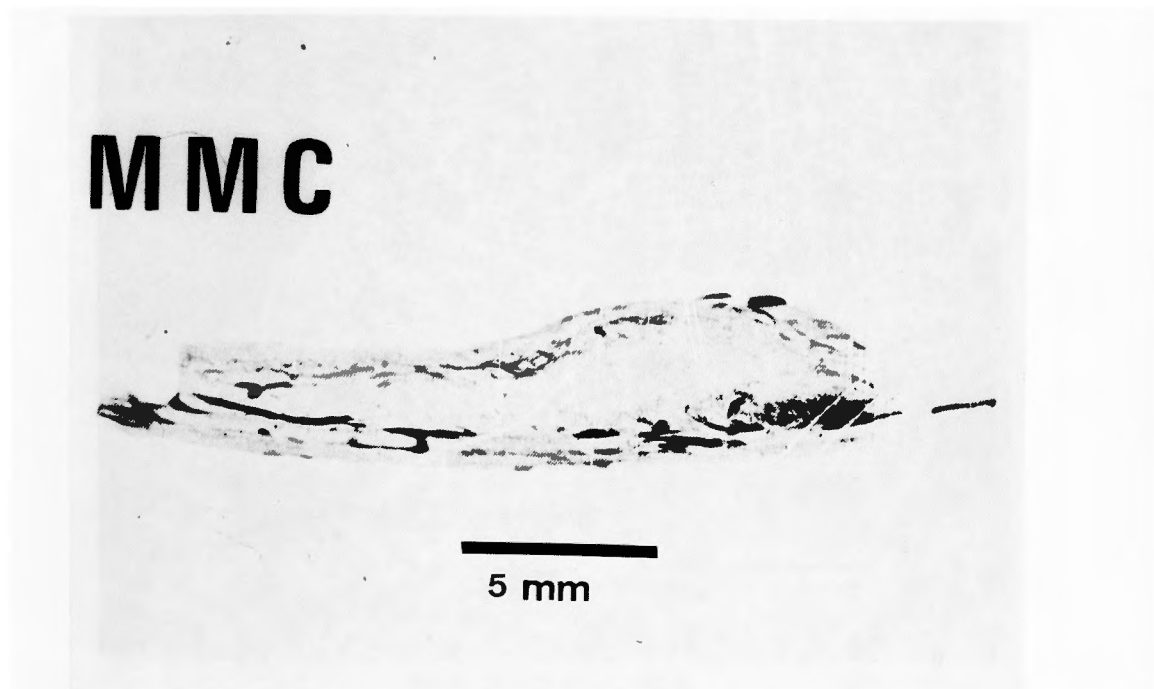


図13 Microangiogram

Control に比べ、腫瘍中心部 hypovascular であり、全体に血管像が乏しい。

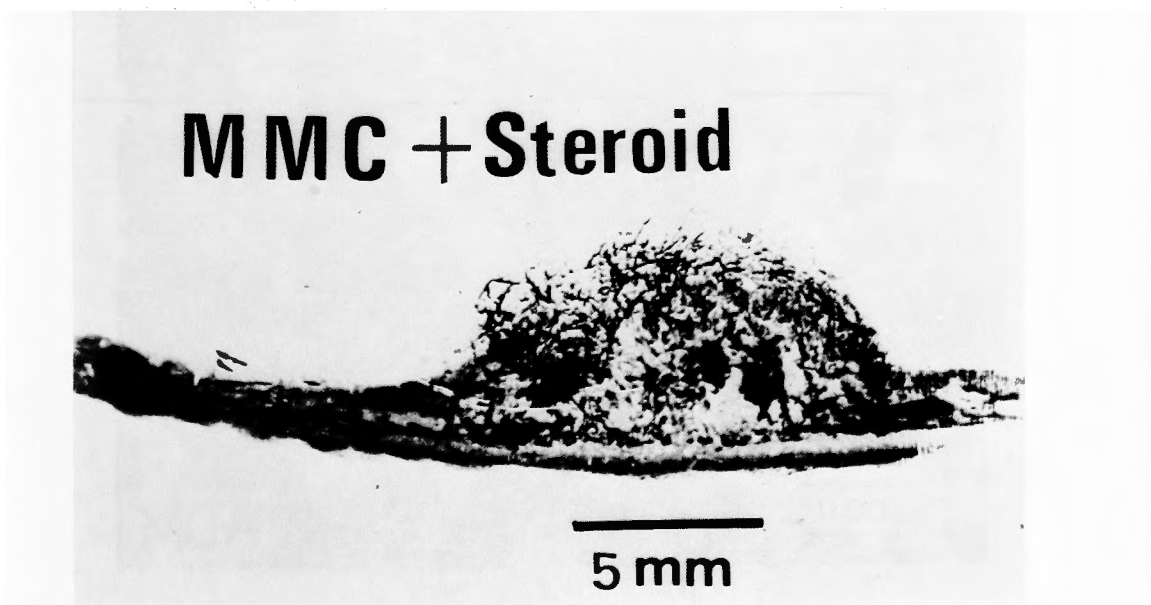


図14 Microangiogram

腫瘍中心部の血管は密であり、一部拡張がみられる。全体に hypervascular である。

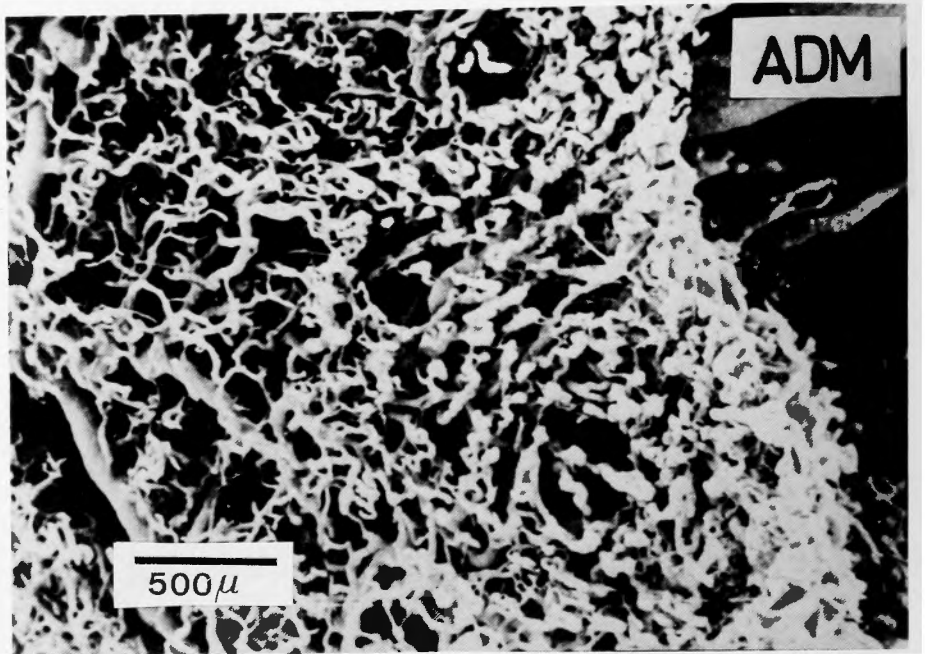


図15a ADM 動注側，腫瘍擦

5~10 μ の血管の途絶及びその先端の膨隆，または先細りが特徴的で連続性に乏しい。

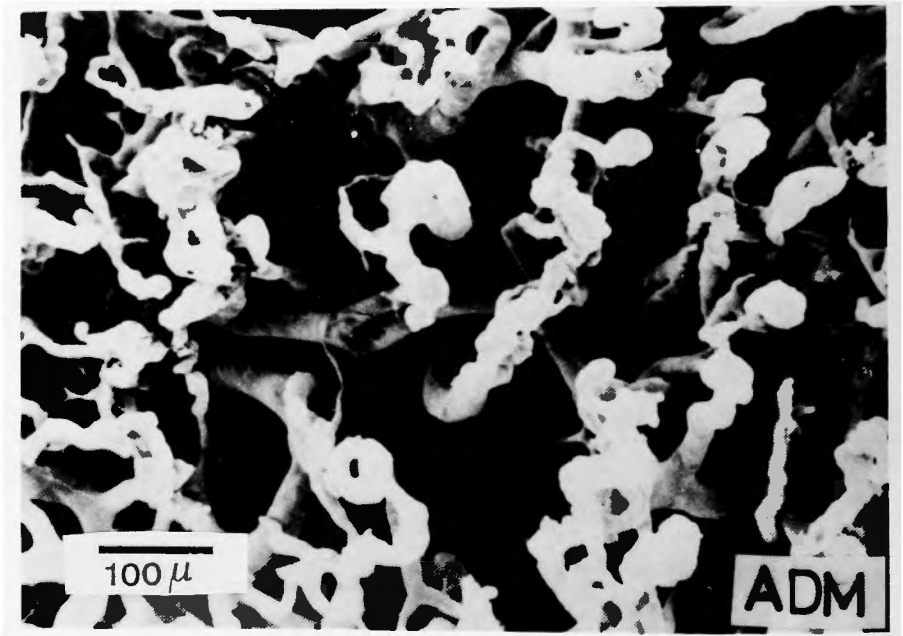


図15b ADM 動注側，腫瘍部

15a の拡大．血管先端の状態がよく描出されている。

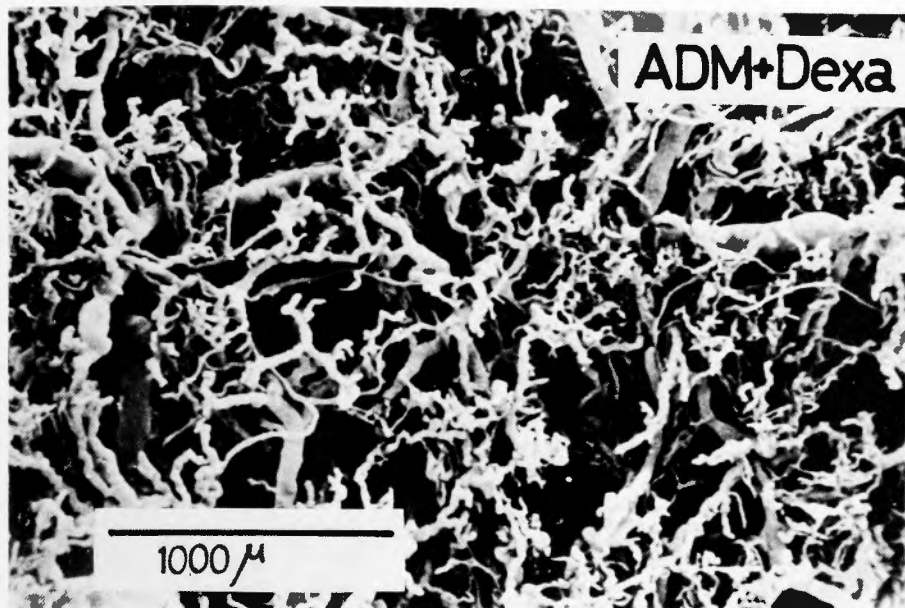


図16a ADM, Dexa 併用動注側, 腫瘍部
ADM 単独 (15a) に近い状態であるがやや, 連続性が改善されている.

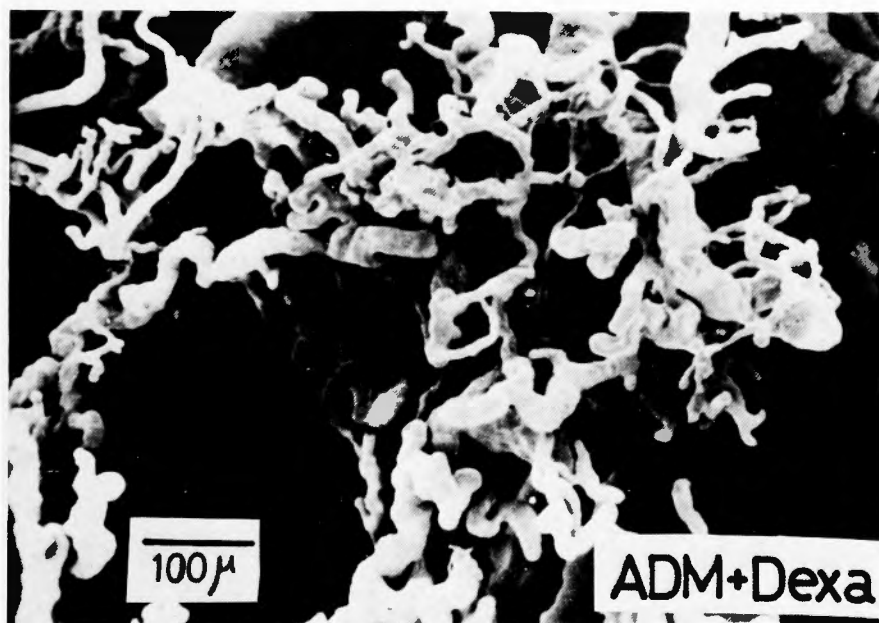


図16b ADM, Dexa 併用動注側, 腫瘍部
血管先端の膨隆がみられるが, ADM 単独 (15b) に比べて連続性が改善されている.

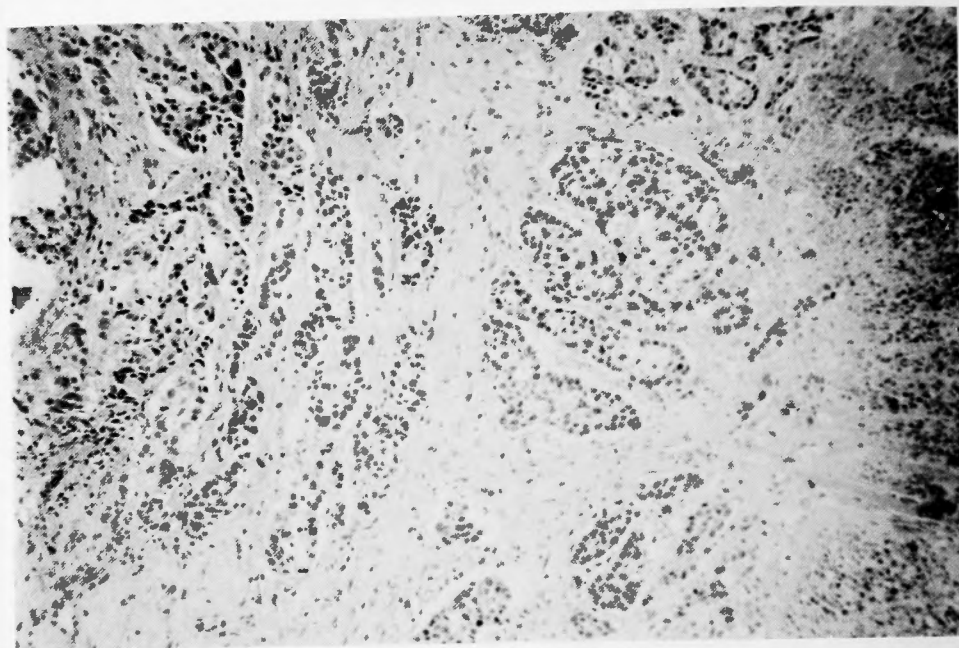


図17a MMC 動注側, 腫瘍部 (H.E. 染色×100)
fibrosis で囲まれた中に島状に点在する腫瘍細胞集団がみられる.

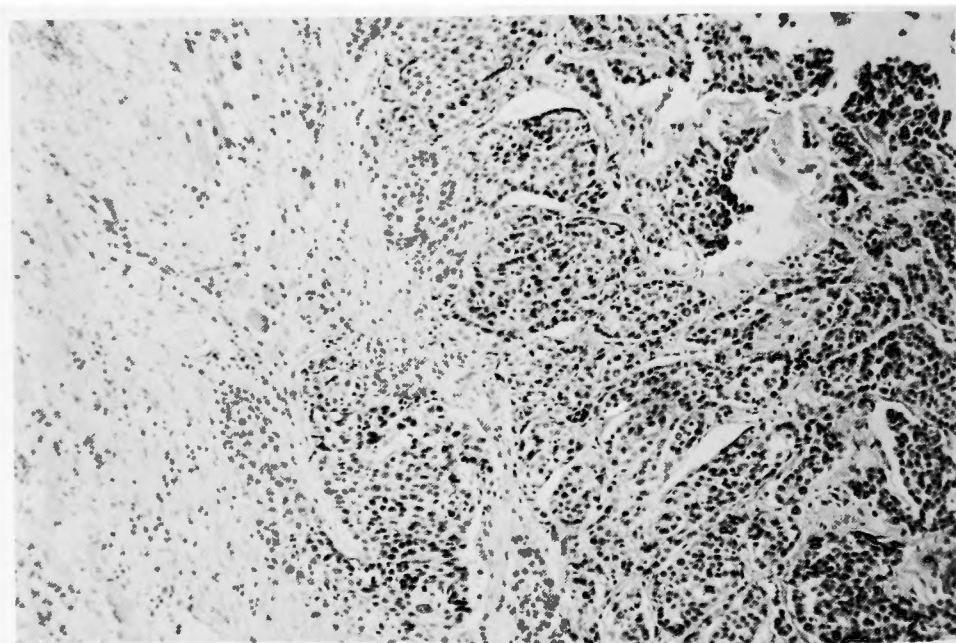


図17b MMC, Dexa 併用動注側腫瘍部 (H.E. 染色×100)
MMC 単独 (17a) と比べて大差ないが, やや fibrosis が軽減されている.

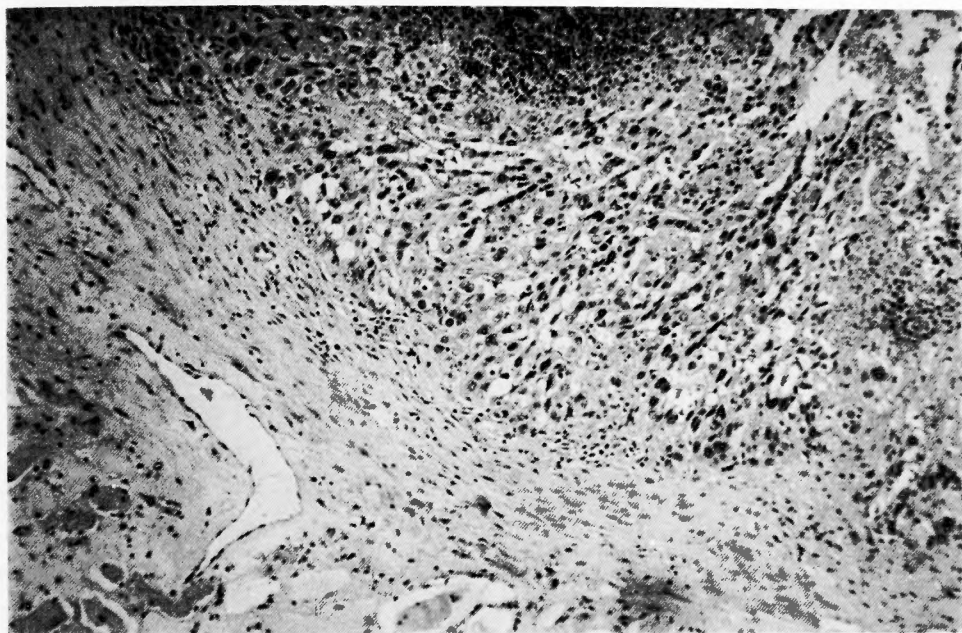


図18a ADM 動注側, 腫瘍部 (H.E 染色×100)
細胞浸潤, fibrosis の程度がやや強いようである. 腫瘍細胞の変化は認められない.

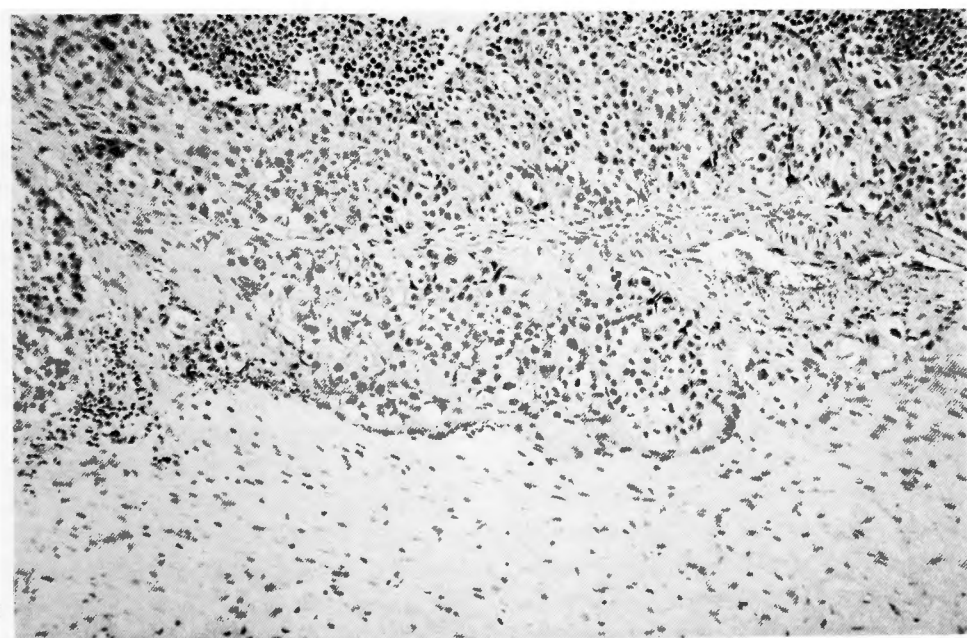


図18b ADM, Dexa 併用動注側腫瘍部 (H.E 染色×100)
ADM 単独(18a)に比べて細胞浸潤, fibrosis がやや軽減され, 腫瘍細胞集団と他の組織との境界が明瞭である.

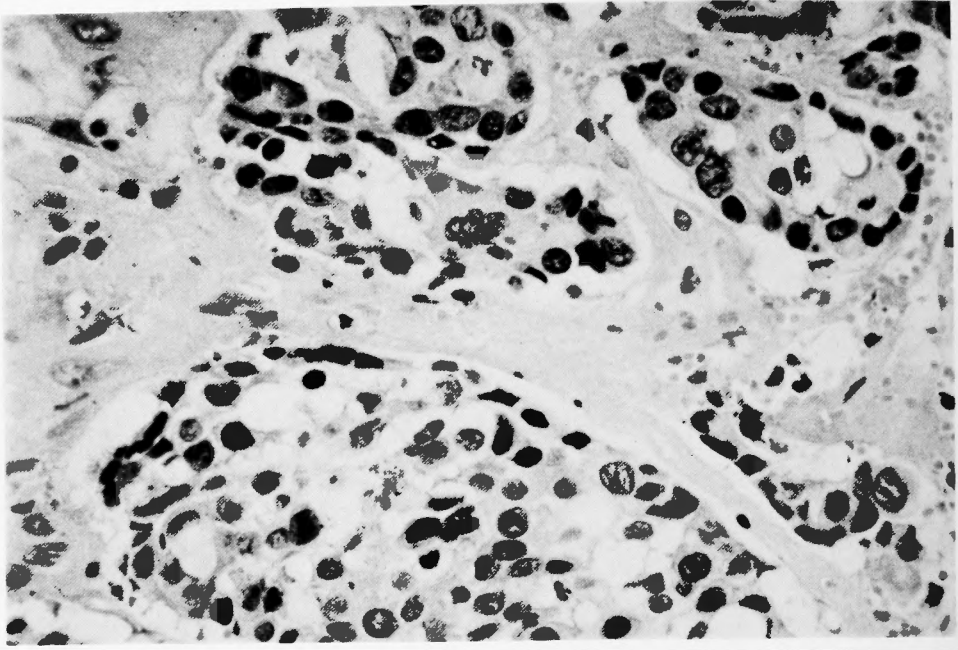


図19 MMC 動注側, 腫瘍部 (H.E. 染色×400)
腫瘍細胞集団の間に赤血球の漏出がみられる。

組織学的所見: Hematoxylin-Eosin 染色による組織学的検索で, 抗癌剤単独と Dexa 併用を比較すると共に腫瘍細胞の変化に差は認められなかったが, Dexa 併用群(図 17b) (図 18b)に MMC 単独 (図 17a) 及び ADM 単独 (図 18a) と比べて, 細胞浸潤, fibrosis が少なく腫瘍細胞と他の組織との境界が明瞭であった。血管内皮の障害等, 血管の破壊を示す所見は特に認められなかったが, わずかに MMC 単独(図19) 例で血管外の赤血球が認められた。

考 察

微小循環系の研究は, 大きく形態学的研究と機能的研究に分けられる。前者はすでに前世紀に Thiershe⁵³⁾ が色素注入法によって人癌の腫瘍血管を観察し, それは既存の血管から起こることを認めているし, Lewis²⁵⁾ は同じく色素注入法により, いくつかの種類の腫瘍を動物実験で検討し, 血管の生長及び形態はその腫瘍によって決められると報告している。また, Bellmann⁶⁾ による微小循環造影法の開発によって, その分野の研究が数多くみられるようになった^{21,22,26)}。透過光, 反射光を利用して直接生体を観察する方法は Sandison⁴⁴⁾ が兎耳介を用いて以来, 現在では改良された透明窓法が利用されている^{9,43,58)}。合成樹脂注入血管鑄型法

も古くから行われており, すでに当教室池上¹⁸⁾ によって報告されているが, 当時は合成樹脂にも問題があり, また実体顕微鏡を用いるために拡大率に制限があり詳細な観察は不可能であった。しかし, 近年樹脂の改良及び SEM の導入によって, Murakami³²⁾ は動物の各種臓器の微細血管構築を詳細に観察した。これによると, 従来不明であった立体的微細構造の観察が可能になり, 微細血管の内皮の状態をも反映できる。この方法を用いた微細血管系の研究もみられる^{17,27,34,35)}。これらの形態学的観察の方法には, それぞれ一長一短があり, 例えば透明窓法では連続して形態の変化及び動態をも観察できるが, 常に平面的であり組織が成長増殖した状態では観察不能という制約をうける。また, microangiogram, 色素注入法などでは組織の灌流及び造影剤の注入という非生理的な人工的操作が加えられるし, 平面的にしかとらえられない。血管鑄型法もまた同様の人工的操作が加えられるが, 立体的にあらゆる方向からの形態をしかも大きな拡大率で観察できるという利点を持っている。

後者の機能的研究には, 水素クリアランス法^{5,49)}, 交差熱電対法⁴⁸⁾, 放射性同位素法^{10,20)} 等によって, 経時的に微小循環動態, 血流量を測定できるようになった。これによって腫瘍血管は血圧上昇に対する自動

調節能を欠除しており、正常組織のそれとは異っていることがわかり、昇圧物質を用いて、癌組織に高濃度の抗癌剤を到達させようという臨床応用の報告もみうけられる⁵⁰⁾。

さて、癌治療の中で、手術療法を除けば、化学療法がその主体をなすことは異論のないところと考えられる。しかし、いかにすれば抗癌剤が癌組織に充分量到達し、腫瘍細胞機能を阻止するだけ長時間局所に留まり得るかが問題となる。そこで局所到達法を増強させる方法として、非抗癌剤の抗癌剤との併用による効果増強法、例えば、凝固線溶亢進剤の併用⁵⁷⁾、細胞膜作用物質併用、腫瘍血流増強法⁴⁹⁾等の試みがなされ、臨床的にも腫瘍の縮小、延命効果を認めたという報告もある。動脈内抗癌剤注入療法も1950年のKlopp²⁴⁾以来、one-shot注入、持続注入を含め現在でも副作用の少ない有効な化学療法のひとつとされ、多くの臨床報告例がある^{1), 35), 39)}。しかし、その効果もすでに限界に達していると言わざるを得ないのではないだろうか。反復施行することによって効果は減少していくことが観察されている⁵¹⁾。これは腫瘍の増大に伴う腫瘍血管の圧迫、血管内への腫瘍細胞の遊出及び血管内栓塞、更に抗癌剤による血管内膜の損傷、閉塞による抗癌剤の癌組織内到達の阻害に起因すると考えられる。

では、腫瘍が増大していく過程でその血管はどのように生成、発育していくのであろうか^{3), 9), 21), 46)}。移植腫瘍の場合、腫瘍血管と呼ばれるものは既存の血管から一層の内皮細胞よりなる毛細血管芽として発生し、肉芽組織に対するよりも大きな生長率で発育し、Capillary netを形成する⁹⁾。腫瘍外周にある血管には蛇行、拡張がみられ、ある時期に達すると血管破壊がおこり、壊死を惹き起こす。腫瘍により独自の血管パターンで特徴付けられるが多くは中心壊死型である^{13), 39)}。腫瘍の増殖が進行するにつれて、腫瘍血管密度と腫瘍内血流との隔たり、つまり機能的血流量の減少、血流うっ滞がみられる¹⁶⁾。腫瘍の増殖速度は腫瘍への血流供給の増大を上まわるため、単位重量あたりの腫瘍内血流量は腫瘍の大きさに反比例する⁶⁾。Yamaura⁵⁹⁾によると腫瘍血管の生長速度は正常組織のその10倍、特に先進部では40~50倍の速さであり、またVogel⁵⁴⁾によれば、腫瘍単位体積あたりの腫瘍血管の長さ及び面積は腫瘍の増大に伴ない大巾に減少する。従ってある時期までの機能的血流量が豊富な腫瘍においては全身投与でも充分抗癌剤の癌組織への移行が期待できるが、それ以降は充分量を到達させるのは困難であると考え

られる。今回の実験でも比較的早期のものは静注全身投与で完全に腫瘍の消失を認めた。しかしながら腫瘍が増大し腫瘍血管の変形及び血流うっ滞、vascular lake、中心壊死の強い時期に至って血流が低下すると抗癌剤の全身投与ではもはや効果は期待できなくなる。このように血流が低下しても腫瘍自身は縮小することなく腫瘍の辺縁では充分量の養分を宿主から摂取し無限に増殖を続けるのである。つまり投与された抗癌剤もその腫瘍の増殖に必要な血流に乗ってある程度は癌組織に到達しているものと思われる。にもかかわらず進行癌でその効果が著しく低下するのは抗癌剤の絶対量の不足であろう。この低下した血流循環を改善しつつ、抗癌剤を動脈内に注入することはより高濃度の抗癌剤の癌組織への到達を可能にすると考えられる。では抗癌剤は腫瘍血管にどのような形態学的変化をもたらすのか。抗癌剤の腫瘍微細血管に及ぼす影響について述べた論文は以外に少ない。佐藤⁴⁹⁾は腫瘍血管の透過性がセロトニン、 α -キモトリプシンの併用で増加することを墨汁注入法を用いて報告しているし、西下³³⁾、渡部⁵⁵⁾、二山¹¹⁾、らはmicroangiogram、あるいは透明窓法を用いて抗癌剤の全身投与時の血管を調べているが、微細循環の障害の軽度な時期では抗癌効果がみられる。しかし進行癌で腫瘍血管の破壊像及び中枢側血管の拡張が著明になればもはや効果はなくなるのである。また二山は抗癌剤の種類によって、破壊像、fragmentation, supervascularization, 等、血管の変化が異なると述べている。そこで、VX-2腫瘍を用いて抗癌動脈内注入が腫瘍血管にどのような形態学的変化をもたらすのか、そしてステロイドホルモン併用がその変化を軽減させようものかどうかを検討した。著者はMMC、ADMの2種類の抗癌剤について検討したが、それぞれの単独投与では腫瘍増殖過程における腫瘍血管の不整、管径の大小不同等の腫瘍そのものによる血管破壊像が更に修飾され、その変化はMMC投与時により強くみられた。このように抗癌剤の種類によって血管破壊の程度が異なり、腫瘍血管に特異的に作用することが観察された。ステロイドホルモンを同時併用するとmicroangiogramでは二山のEndoxan投与時と同じような、またRubin⁴⁰⁾の言う“Supervascularization”の像を示し循環血流量の増加を思わせるし、SEMでその詳細を観察すると、血管内面は平滑で連続性も改善されていた。抗癌剤単独及びステロイドホルモン併用の差はMMCの場合に強くみられた。この形態学的な差と腫瘍増殖曲線における抑

制の差が相関した。また明らかに動脈内注入側が反対側つまり全身投与された場合と同じ状態に比べて効果があることが示された。

さて、癌治療におけるステロイドホルモン併用に関しては一般に臨床、病理学的に転移を増加させるとする報告が多い^{2,15,47,36,60}。しかし斎藤⁴¹らによる実験ではプレドニゾロンとある抗癌剤との組み合わせでは腫瘍の転移をむしろ抑制するという結果を報告している。また胃癌患者の臨床的観察でも、入院生存期間については差がみられなかったが、プレドニゾロンは転移を増強させず肝転移に関しては転移及びその程度を減弱させるとしている⁴²。進行乳癌に対するステロイド療法で Minton²⁹ は35%に1年にわたるコントロールが可能であると報告している。このようにステロイド併用の問題は転移に関しては全く逆の報告がみられるし、また大量のステロイドは腫瘍細胞の成長を阻害する因子になるとも言われており²⁸、いずれにしてもステロイドホルモンの作用機序は多彩である。前述した西下らの実験でもステロイドの併用で腫瘍微細血管の異常が軽減されたとするもその詳細は述べられていない。今回著者は血管炎の防止という観点からステロイドを併用したが、プレドニゾロンよりも抗炎症作用の強力なデキサメサゾンをしかも副作用の軽減を考え、短期間で比較的大量投与 (one-shot) を試みた。その結果は腫瘍血管に対する抗癌剤の作用を軽減することができた。特に MMC による破壊がより強く防止された。

結 語

one-shot 抗癌剤動脈内注入療法の効果を増強させる目的で Dexamethasone 併用療法の効果を家兎 VX-2 腫瘍を用いて実験的に検討し、次の結果を得た。

- ① MMC 単独動注群に比べて dexamethasone 併用群に腫瘍の発育抑制効果の増強が認められた。しかし、ADM の場合、単独群と dexamethasone 併用の差は少なかった。
- ② Mercor 樹脂による血管像で VX-2 腫瘍部の血管は正常部と異った。即ち腫瘍部に屈曲、蛇行、断裂が認められた。
- ③ 抗癌剤は特異的に腫瘍部血管の変化をもたらした。(MMC: leaflet 状, ADM: curling 状) 特に MMC による変化が ADM に比べて大きかった。
- ④ 抗癌剤に dexamethasone を併用動注すると、抗癌剤による腫瘍血管の変化が防止され、血管内面が平滑に保持されることが認められた。特に MMC

による血管変化の防止効果が大きかった。

- ⑤ dexamethasone 併用における血管の形態学的な差と腫瘍増殖曲線における抑制の差が相関した。
- ⑥ 抗癌剤に dexamethasone を併用する動注療法は反復施行の効果を増強させるものと考えられた。

稿を終わるにあたり、御指導、御校閲を賜った日笠頼則教授に深甚なる謝意を表するとともに、終始、御指導を頂いた里村紀作助教授に深謝致します。また、腫瘍の提供を頂いた微生物学教室、伊藤洋平教授に深謝致します。

尚、本論文の一部は、第19回日本癌治療学会総会において発表した。

文 献

- 1) Ansfield FJ, Ramirez G, et al: Further clinical studies with intrahepatic infusion with 5-FU. *Cancer* **36**: 2413-2417, 1975.
- 2) Albert D, Zeidman I: Relation of glucocorticoid activity of steroids to number of metastases. *Cancer Res* **22**: 1297-1300, 1962.
- 3) Argire GH: Microscopic studies of the early growth of a transplantable melanoma of mouse using the transparent chamber technique. *J Natl Cancer Inst* **4**: 13-20, 1943.
- 4) Argire GH, et al: Vascular reaction of normal and malignant tissues in vivo. I. Vascular reaction of mice to wound and to normal and neoplastic transplants. *J Natl Cancer Inst* **6**: 73-84, 1945.
- 5) Aukland K, et al: Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circulation Res* **14**: 164-187, 1964.
- 6) Bellman S, Engstrom A: Microangiography. *Acta Radiol* **38**: 98-110, 1953.
- 7) Cady B, et al: Arterial infusion chemotherapy of hepatoma. *Surg Gynecol Obstet* **138**: 381-384, 1974.
- 8) Cataland S, et al: Relationship between size and perfusion rate of transplanted tumors. *J Natl Cancer Inst* **29**: 389-394, 1962.
- 9) Eddy HA, Casarett GW: Development of the vascular system in the hamster malignant neuroblastoma. *Microvasc Res* **6**: 63-82, 1973.
- 10) Edlich RF, et al: Effect of vasoactive drugs on tissues blood flow in the hamster melanoma. *Cancer Res* **26**(11): 1420-1424, 1966.
- 11) 二山孝司: 実験的悪性腫瘍の微細血管系に及ぼす抗癌剤の影響に関する研究. *日整会誌* **54**: 33-45, 1980.
- 12) Glasko CSB, Muckle DS: Intrascrolemmal proliferation of VX-2 carcinoma. *Br J Cancer* **29**: 59-65, 1974.
- 13) Goodall CM, Sanders AG, Shubiz P: Studies of vascular pattern in living tumors with a trans-

- parent chamber inserted in hamster cheek pouch
J Natl Cancer Inst **35**: 497-521, 1965.
- 14) Greenblatt M, et al: Mammalian microcirculation in the living animal. Methodologic consideration. Microvas Res **1**: 420-432, 1969.
- 15) Guimarães JP, et al: Hormonal influence on metastatic spread of the Yoshida sarcoma. Experimentia **19**: 199-200, 1963.
- 16) Glino PM, Grantham FH: Studies on the exchange of fluids between host and tumor. III. Regulation of blood flow in hepatoma and other rat tumors. J natl Cancer Inst **28**: 211-229, 1962.
- 17) Hijiya K, Okada Y: Scanning electron microscopy of the cast of the pulmonary capillary vessels in rats. J Electron Microsc **27**(1): 49-53, 1978.
- 18) 池上 潔: 合成樹脂注入法による胃腸吻合部の腸管の研究. 特に漿膜筋層縫合 (Karlinger 法) による胃腸吻合法について. 日外宝 **28**(2): 467-477, 1959.
- 19) 石田正統, 他: 切除不能の結腸, 直腸癌に対する動注化学療法. 癌と化学療法 **1**(6): 935-946, 1975.
- 20) Kallman RF, Denardo GL, Stasch MJ: Blood flow in irradiated mouse sarcoma as determined by the clearance of Xenon-133. Cancer Res **32**: 483-490, 1972.
- 21) 金沢利定: 癌化学療法の基礎的, 臨床的研究. II. 実験的移植癌. VX-2 腫瘍における微細血管構の変化と, ヒト癌との比較. 日外宝 **47**(4): 459-466, 1978.
- 22) 金沢利定: 癌化学療法の基礎的, 臨床的研究. III. 抗癌剤動脈内注入時の血管像の変化. 日外宝 **47**(5): 594-600, 1978.
- 23) Kidd JG, Rous P: A transplantable rabbit carcinoma originating in a virus-induced papilloma and containing the virus in masked or altered form. J Exp Med **71**: 813-833, 1940.
- 24) Klopp CT, et al: Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with methyl bis amin hydrochloride. Ann Surg **132**: 811-832, 1950.
- 25) Lewis WH: The vascular patterns of tumors. Johns Hopkins Hosp Bull **41**: 156-162, 1927.
- 26) Margulis AR, Carlsson E, McAlister WH: Angiography of malignant tumors in mice. Acta Radiol **56**: 179-192, 1961.
- 27) 松山正春: 実験動物腫瘍の微細血管構築とその形態計測に関する研究. 岡山医学会雑誌 **90**: 697-716, 1978.
- 28) Mealey J, et al: Effects of dexamethasone and methylprednisolone on cell cultures of human glioblastomas. J Neurosurg **34**: 324-334, 1971.
- 29) Minton, MJ et al: Corticosteroids for elderly patients with breast cancer. Cancer **48**: 883-887, 1981.
- 30) 三浦 健, 他: 肝癌に対する肝動脈内注入化学療法の治療現況. 手術 **33**(10): 1131-1146, 1979.
- 31) Miodonski A, et al: Scanning electron microscopy of the cochlear vasculature. Arch Otolaryngol **104**: 313-317, 1978.
- 32) Murakami T: Application of the scanning electron microscope to the study of the fine distribution of the vessels. Arch histol jap **32**(5): 445-454, 1971.
- 33) 西下 明: 悪性腫瘍の血管構造に関する研究. 第3編. 腫瘍ならびに肺の血管に及ぼす Bleomycin の影響について. 岡山医学会雑誌 **84**: 177-188, 1972.
- 34) Northover JMA, Williams EDF, et al: The investigation of small vessel anatomy by scanning electron microscopy of resin cast. A description of the technique and examples of its use in the study of the microvasculature of the peritoneum and bile duct wall. J Anat **130**: 43-54, 1980.
- 35) Petrek JA, Minton JP: Treatment of hepatic metastases by percutaneous hepatic arterial infusion. Cancer **43**: 2182-2188, 1979.
- 36) Pomeroy TC: Studies on the mechanism of cortison-induced metastases of transplantable mouse tumors. Cancer Res **14**: 201-104, 1954.
- 37) Rous P, Beard JW: The progression to carcinoma of virus-induced rabbit papilloma (Shope). J Exp Med **62**: 523-548, 1935.
- 38) Rous P, Kidd JG, et al: Experiments on the cause of the rabbit carcinoma derived from virus-induced papillomas. J Exp Med **96**: 159-170, 1952.
- 39) Rubin P, Casarett G: Microcirculation of tumors Part I Anatomy function and necrosis. Clin Radiol **17**: 220-229, 1966.
- 40) Rubin P, Casarett G: Microcirculation of tumors. Part II. The supervascularized state of irradiated regressing tumors. Clin Radiol **17**: 346-355, 1966.
- 41) 斎藤達雄, 大平貞雄, 他: プレドニゾロンの担癌動物に及ぼす影響についての病態生理学的研究. 抗酸菌病研誌 **19**(2): 260-287, 1967.
- 42) 斎藤達雄, 他: 制癌剤とプレドニゾロンを併用投与した末期胃癌患者の転移についての臨床的検討. 癌の臨床 **19**(9): 935-940, 1973.
- 43) Sanders AG, Shubic P: A transparent window for use in the Syrian hamster. Isreal J Exp Med **11**: 118, 1964.
- 44) Sandison JC: The transparent chamber of the rabbit's ear giving a complete description of improved technic of construction and introduction, and general account of growth and behavior of living cells and tissues as seen with croscopemi. Amer J anat **41**(3): 447-473, 1928.

- 45) 佐藤春郎, 鈴木磨郎, 他: 癌の転移. 診断と治療 **44**(10): 1766-1770, 1969.
- 46) Shivas AA, Gillespie WJ: The vascularization of Brown-Pearse carcinoma implanted in rabbit liver. *Brit J Cancer* **23**: 638-643, 1969.
- 47) Stocker TAM: The effect of cortison therapy and limb exercise on the dissemination of cancer via the lymphatic system. *Brit J Cancer* **23**: 132-135, 1969.
- 48) 鈴木磨郎, 他: 腫瘍内循環の特性と化学療法. 癌と化学療法. 5 suppl (1) 77-80, 1978.
- 49) 鈴木磨郎, 堀 勝義, 他: 腫瘍血管の機能的特殊性. 癌と化学療法. 6 suppl (2) 287-291, 1979.
- 50) 鈴木磨郎, 他: 微小循環動態に立脚した化学療法. 癌と化学療法. 8 suppl 79-83, 1981.
- 51) 高岡水束, 他: 進行癌165例に対する one-shot 動注大量化学療. 日癌治誌 **11**: 371-318, 1976.
- 52) 田口鉄男, 中野陽典, 他: 進行, 再発消化器癌に対する動注療法の現状. 手術 **23**(10): 1117-1122, 1979.
- 53) Thiersche: Der Epithelialkrebs nam. d. Haut, Lepzing 1865.
- 54) Vogel AW: Intratumoral vascular changes with increased size of a mammary adenocarcinoma. New method and results. *J Natl Cancer Inst* **35**(5): 571-578, 1965.
- 55) 渡辺達夫: 腫瘍血管に関する実験的研究. 第2編. 腫瘍血管と癌化学療法との関連性について. 岡山医学会雑誌 **91**: 89-99, 1979.
- 56) Watkins E, Jr et al: Surgical basis for arterial infusion chemotherapy of disseminated carcinoma of the liver. *Surg Gynecol Obstet* **130**(4): 581-605, 1970.
- 57) 山本政勝, 日置紘士郎, 他: 凝固線溶亢進剤の併用. 癌と化学療法 **6**(2): 215-224, 1979.
- 58) 山浦玄嗣: 腫瘍血管の形態と機能に関する実験的研究. 抗酸菌病研誌 **23**: 100-120, 1971.
- 59) Yamaura H, Sato H: Quantitative studies on the developing vascular system of rat hepatoma. *J Natl Cancer Inst* **53**: 1229-1240, 1974.
- 60) Zeidman I: The fate of circulation tumor cells II A mechanism of cortisone action in increasing metastases. *Cancer Res* **22**: 501-503, 1962.